

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tobrex 3 mg/ml picături oftalmice, soluție

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml soluție conține tobramicină 3 mg.

Excipient cu efect cunoscut: clorură de benzalconiu 0,1 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Picături oftalmice soluție.

Soluție incoloră până la slab galben-brun, limpede, fără particule în suspensie.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul infecțiilor externe ale ochiului și anexelor sale, cauzate de microorganisme sensibile la tobramicină la adulți și copii cu vârsta de 1 an sau peste.

4.2 Doze și mod de administrare

Pentru uz oftalmic.

Utilizarea la adolescenți și adulți, inclusiv vârstnici

În afecțiunile ușoare și moderate, doza este de una sau două picături instilate în sacul/sacii conjunctival/conjunctivali al ochiului/ochilor afectat/afecțați la interval de patru ore.

În afecțiunile severe, doza este de una sau două picături instilate în sacul/sacii conjunctival/conjunctivali al ochiului/ochilor afectat/afecțați din oră în oră, până se constată o ameliorare; apoi se reduc progresiv dozele. Ca și în cazul altor antibiotice, se va urmări în mod adecvat răspunsul la tratament.

Durata tratamentului este de regulă 7-10 zile.

După administrare, se recomandă închiderea ușoară a pleoapelor și ocluzia nazolacrimonă. Aceasta poate reduce absorbția sistemică a medicamentelor administrate oftalmic, având ca rezultat scăderea reacțiilor adverse sistemice.

Dacă se utilizează mai mult de un medicament cu administrare topică oftalmică, celelalte medicamente trebuie administrate separat la interval de 10-15 minute.

Utilizarea la copii și adolescenți

TOBREX picături oftalmice, soluție poate fi utilizat la copii cu vârsta de 1 an sau peste, la aceeași doză ca la adulți. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 5.1. Siguranța și eficacitatea la copii cu vârstă sub 1 an nu au fost stabilite și nu există date disponibile.

Utilizarea în insuficiența hepatică și renală

TOBREX nu a fost studiat la aceste categorii de pacienți. Totuși, datorită absorbției sistemice scăzute a tobramicinei după administrarea topică a acestui medicament, nu este necesară ajustarea dozelor.

Mod de administrare

Pentru a evita contaminarea picurătorului și a soluției, se va evita atingerea acestuia de pleoape, suprafețe învecinate sau alte suprafețe.

Dacă după îndepărtarea capacului sigiliul este desprins, îndepărtați-l înainte de a utiliza medicamentul. După administrare, se recomandă ocluzia nazolacrimală sau închiderea ușoară a pleoapelor. Acest lucru poate reduce absorbția sistemică a medicamentelor administrate pe cale oculară, având ca rezultat scăderea reacțiilor adverse sistemice.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

La unii pacienți poate să apară hipersensibilitate după administrarea topică a aminoglicozidelor, care se manifestă de obicei prin prurit al pleoapelor, edem, eritem conjunctival. Dacă apare o reacție de hipersensibilitate, se va întrerupe administrarea produsului.

Poate apărea de asemenea sensibilitatea încrucișată la alte aminoglicozide. Severitatea reacțiilor de hipersensibilitate poate varia de la efecte locale la reacții generalizate, cum sunt eritem, prurit, urticarie, erupții cutanate, anafilaxie, reacții anafilactice, sau reacții buloase.

De asemenea, trebuie luată în considerare posibilitatea ca pacienții care devin sensibili la tobramicină administrată topic să fie sensibili și la alte aminoglicozide administrate topic și/sau sistemic.

În cazul pacienților cărora li s-au administrat sistemic aminoglicozide au fost raportate reacții adverse severe, inclusiv neurotoxicitate, ototoxicitate și nefrotoxicitate. Administrarea concomitentă trebuie realizată cu precauție.

Ca și în cazul altor antibiotice, administrarea îndelungată a tobramicinei poate duce la proliferarea microorganismelor rezistente, inclusiv a fungilor. În caz de suprainfecție trebuie administrat tratament adecvat.

Purtarea lentilelor de contact nu este recomandată în condițiile existenței unei infecții oculare.

TOBREX conține clorură de benzalconiu, care poate cauza iritații oculare și este știut faptul că poate decolora lentilele de contact moi. Se recomandă evitarea contactului cu lentile de contact moi. În cazul în care pacienților le este permis să poarte lentile de contact, aceștia trebuie instruiți să îndepărteze lentilele de contact înainte de administrarea acestui produs și să aștepte cel puțin 15 minute înainte de a-și reaplica lentilele de contact.

Au apărut reacții adverse grave, inclusiv neurotoxicitate, ototoxicitate și nefrotoxicitate, la pacienții care au administrat terapie sistemică cu aminoglicozide. Se recomandă precauție la utilizarea Tobrex picături oftalmice concomitent cu aminoglicozide sistemice.

Se recomandă precauție la prescrierea Tobrex picături oftalmice la pacienții cu tulburări neuromusculare cunoscute sau suspectate, cum sunt miastenia gravis sau boala Parkinson. Aminoglicozidele pot agrava slăbiciunea musculară din cauza efectului lor posibil asupra funcției neuromusculare.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu au fost raportate interacțiuni relevante din punct de vedere clinic în cazul administrării topice oftalmice.

Nu au fost realizate studii privind interacțiunea.

Au fost raportate interacțiuni după administrarea sistemică a tobramicinei. Totuși, absorbția sistemică a tobramicinei după administrare topică oftalmică este atât de scăzută, încât riscul apariției interacțiunilor este minim.

În cazul utilizării concomitente a mai multor medicamente cu administrare topică oftalmică, celelalte medicamente trebuie administrate separat la interval de 5 minute. Unguentele oftalmice vor fi ultimele administrate.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Nu a fost stabilită siguranța utilizării în timpul sarcinii și în perioada alăptării la om.

Fertilitatea

Nu au fost efectuate studii care să evalueze efectul administrării topice oftalmice a TOBEX asupra fertilității la om.

Sarcina

Nu există sau există date limitate privind administrarea topică oftalmică a tobramicinei la femei în perioada de sarcină. Tobramicină traversează placentă după administrarea intravenoasă la femeile gravide. Nu este de așteptat ca tobramicina să cauzeze ototoxicitate în cazul expunerii intrauterine. Studiile la animale au demonstrat toxicitate reproductivă, la doze considerate suficient de mari față de doza maximă umană derivată din Tobrex, astfel încât să aibă o relevanță clinică limitată. Tobramicina nu a dovedit că induce teratogenitate la șobolani sau iepuri (vezi pct 5.3).

Doze sistemice mari de tobramicină, cu mult superioare celor administrate oftalmic, au fost asociate cu nefrotoxicitate și ototoxicitate. Tobramicina trece bariera placentară în circulația fetală și lichidul amniotic. Este de așteptat ca expunerea sistemică după administrare oftalmică să fie scăzută. Totuși, *TOBEX* se poate administra în timpul sarcinii numai dacă beneficiul matern justifică riscul potențial de acțiune asupra fătului (a se vedea pct. 5.3 pentru rezultatele studiilor efectuate la animale gestante).

Alăptarea

Tobramicina administrată în tratament sistemic la om trece în lapte în cantități care pot duce la un risc de afectare a sugarului. Nu se cunoaște dacă tobramicina administrată topic oftalmic se excretă în laptele matern. Existența unui risc de afectare a sugarului nu poate fi exclusă.

O decizie trebuie să fie luată, fie de a întrerupe alăptarea fătului, fie de a întrerupe tratamentul femeii care alăptează sau de a se abține de la tratament, luând în considerare beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Se va evalua cu atenție raportul beneficiu matern/risc potențial de afectare a sugarului.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

TOBEX nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Încețoșarea tranzitorie a vederii sau alte tulburări ale vederii pot afecta capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Dacă după administrare apare încețoșarea vederii, pacientul trebuie să aștepte până când vederea revine la normal înainte de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

În studiile clinice, cele mai frecvente reacții adverse raportate au fost hiperemia oculară și disconfortul ocular, înregistrate la aproximativ 1,4% și 1,2% din pacienți.

Tabelul reacțiilor adverse

Următoarele reacții adverse au fost raportate în cadrul studiilor clinice cu TOBREX, acestea fiind clasificate conform următoarei convenții: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$) și foarte rare ($< 1/10000$). În cadrul fiecărei categorii de frecvență reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse
Tulburări ale sistemului imunitar	Mai puțin frecvente: hipersensibilitate
Tulburări ale sistemului nervos	Mai puțin frecvente: cefalee
Tulburări oculare	Frecvente: disconfort ocular, hiperemie oculară Mai puțin frecvente: keratită, abraziune corneeană, deteriorare a vederii, încețoșarea vederii, eritem al pleoapei, edem conjunctival, edem al pleoapei, durere oculară, xeroftalmie, secreții oculare, prurit ocular, creșterea secreției lacrimale,
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Mai puțin frecvente: urticarie, dermatită, madaroză, leucodermie, prurit, xerozis.

Alte reacții adverse identificate în perioada ulterioară comercializării sunt prezentate mai jos, Frecvența lor nu poate fi estimată din datele disponibile.

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse
Tulburări oculare	iritație oculară, prurit al pleoapelor, alergie oculară
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	erupție cutanată

În cazul pacienților cărora li s-au administrat sistemic tobramicină au fost raportate reacții adverse severe, inclusiv neurotoxicitate, ototoxicitate și nefrotoxicitate (vezi pct. 4.4).

La unii pacienți poate să apară hipersensibilitate după administrarea topică a aminoglicozidelor (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Datorită caracteristicilor acestui medicament, nu sunt de așteptat efecte toxice în caz de supradozaj ocular sau în cazul ingestiei accidentale a conținutului flaconului.

Semnele și simptomele clinice aparente ale unei supradozări a TOBEX (keratită punctată, eritem, lăcrimare intensă, edem și prurit palpebral) pot fi similare cu reacțiile adverse observate la unii pacienți.

O supradoză topică de TOBEX poate fi îndepărtată din ochi cu apă caldă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: produse oftalmologice; antiinfecțioase; antibiotice, codul ATC: S01AA12.

Tobramicina este o aminoglicozidă produsă de *Streptomyces tenebrarius*, cu proprietăți similare gentamicinei.

Tobramicina este un antibiotic bactericid care acționează prin inhibarea agregării și sintezei polipeptidelor în ribozomi prin fixare de subunitățile ribozomale 30 S.

Spectrul de activitate antibacteriană

Pentru diferențierea microorganismelor sensibile de cele moderat sensibile, și a celor moderat sensibile de cele rezistente, sunt propuse următoarele valorile critice ale CMI: $S \leq 4$ mg/ml, $R \geq 8$ mg/ml.

Prevalența rezistenței dobândite a speciilor selectate poate varia geografic și în funcție de timp, fiind recomandabilă accesarea informațiilor locale referitoare la rezistență, în special în cazul tratamentului unor infecții grave. Aceste informații oferă o orientare aproximativă asupra probabilității ca un microorganism să fie sau să nu fie sensibil la TOBEX.

În cele ce urmează, sunt prezentate numai speciile bacteriene care sunt cel mai frecvent responsabile de apariția infecțiilor oculare externe, cum este conjunctivita.

Microorganismele patogene obținute din infecțiile superficiale ale ochiului tratate cu succes în studiile clinice sunt marcate cu un asterisc în tabelul de mai jos.

Categorii	Frecvența rezistenței dobândite la tobramicină în Europa ^a
SPECII SENSIBILE Microorganisme aerobe Gram-pozitiv <i>Staphylococcus aureus</i> *(sensibil la meticilină) Stafilococi, coagulazo-negativi*(sensibili la meticilină)	12 % 20%
<i>Microorganisme aerobe Gram-negativ</i> <i>Haemophilus influenzae</i> *	
SPECII REZISTENTE Microorganisme aerobe Gram-pozitiv <i>Staphylococcus species</i> * (rezistent la meticilină ^b) <i>Streptococcus pneumoniae</i> * <i>Streptococcus species</i> *	64%

^a Procentul izolatelor cu rezistență dobândită întâlnite în Europa în studiile clinice cu TOBEX.

^b Frecvența rezistenței la meticilină în populația de stafilococi poate ajunge la 50% în unele țări din Europa și apare în mod special în mediul spitalicesc.

Notă: după administrarea topică oftalmică, concentrațiile *in situ* sunt superioare celor plasmatice. Există unele dubii referitoare la cinetica concentrațiilor *in situ*, referitoare la condițiile fizico-chimice locale care pot modifica activitatea antibiotică și stabilitatea *in situ* a medicamentului.

Alte informații

Rezistența încrucișată cu alte aminoglicozide cum sunt gentamicină și tobramicină se datorează posibilității modificării acestora de către aceleași enzime, adeniltransferaza și acetiltransferaza. Aminoglicozidele pot fi totuși sensibile și la alte enzime modificatoare.

Cel mai frecvent mecanism al dobândirii rezistenței la aminoglicozide este inactivarea antibioticului prin intermediul enzimelor modificatoare plasmidice și a celor codate prin transpozoni.

Fenotipul rezistent la beta-lactamine (de exemplu meticilină, penicilină) nu este înrudit cu fenotipul rezistent la aminoglicozide și ambele nu sunt înrudite cu fenotipurile referitoare la virulență și patogenie. Mulți stafilococi meticilino-rezistenți au prezentat rezistență la tobramicină (și la alte antibiotice aminoglicozide). Totuși, aceste izolate stafilococice rezistente (definite prin valorile CMI) sunt în general tratate topic cu succes cu tobramicină.

Copii și adolescenți

Peste 600 de copii și adolescenți au fost înrolați în 10 studii clinice cu tobramicină picături oftalmice, soluție sau unguent pentru tratamentul conjunctivitei bacteriene, blefaritei sau blefaroconjunctivitei. Acești pacienți au avut vârsta cuprinsă între 1 și 18 ani. În general, profilul de siguranță la copii și adolescenți a fost comparabil cu cel al pacienților adulți. Datorită lipsei de date pentru copiii cu vârstă mai mică de 1 an, nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Tobramicina se absoarbe foarte puțin prin corneea și conjunctivă și cantități minime sunt absorbite în ochi după administrarea sa topică.

Concentrațiile plasmatice ale tobramicinei nu au fost cuantificabile la 9 din 12 pacienți cărora li s-a administrat o picătură de suspensie oftalmică conținând tobramicină 0,3% și dexametazonă 0,1% în fiecare ochi, de patru ori pe zi, timp de două zile consecutiv. Concentrația plasmatică maximă a fost de 0,25 μg/ml, valoare care este de opt ori mai mică decât concentrația de 2 μg/ml, cunoscută ca fiind sub pragul asociat cu riscul de nefrotoxicitate.

Tobramicina se excretă rapid și în cantități mari în urină prin filtrare glomerulară, în principal nemetabolizată. Timpul de înjumătățire plasmatic este de aproximativ două ore cu un clearance de 0,04 l/oră și kg și un volum de distribuție de 0,26 l/kg. Legarea tobramicinei de proteinele plasmatice se realizează în proporție mică, mai puțin de 10%. Biodisponibilitatea orală a tobramicinei este scăzută (<1%).

5.3 Date preclinice de siguranță

Profilul de toxicitate sistemică al tobramicinei este bine stabilit. Expunerea sistemică la tobramicină în doze toxice, cu mult mai mari decât cele asociate administrării oftalmice, poate fi asociată cu nefrotoxicitate și ototoxicitate.

Mutagenitate

Studiile efectuate *in vitro* și *in vivo* cu tobramicină nu au arătat existența unui potențial mutagen.

Teratogenitate

Tobramicina traversează bariera placentară în circulația fetală și fluidul amniotic. În studiile efectuate la animale gestante, la administrarea sistemică a unor doze mari de tobramicină în perioada organogenezei, s-a constatat apariția toxicității renale și a ototoxicității la făt. Alte studii efectuate pe șobolani și iepuri cărora li s-a administrat parenteral tobramicină în doze de până la 100 mg/kg/zi (de 400 ori mai mari decât doza clinică maximă) au demonstrat absența efectelor negative asupra fertilității sau fetusului.

TOBREX se va administra în timpul sarcinii numai dacă beneficiul potențial justifică riscul potențial de acțiune asupra fătului.

Nu au fost efectuate studii pentru evaluarea potențialului carcinogen al tobramicinei.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Acid boric
Sulfat de sodiu anhidru
Clorură de sodiu
Tiloxapol
Clorură de benzalconiu
Acid sulfuric
Hidroxid de sodiu
Apă purificată

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.
A se utiliza în maxim 28 zile de la prima deschidere a flaconului.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu un flacon din PEJD, a 5 ml picături oftalmice, soluție, prevăzut cu picurător din PEJD și capac securizat din PP

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

NOVARTIS PHARMA GmbH
Roonstrasse 25, D-90429, Nürnberg, Germania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

8412/2015/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Noiembrie 2015

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iulie 2021

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.